

# Thesis

MUNICH

1966

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN  
ZUR PERKUTANEN UND ENTERALEN  
RESORPTION VON OXYPHENBUTAZON  
BEIM MENSCHEN

Hans Christoph Uhl

LANE MEDICAL LIBRARY OF  
STANFORD UNIVERSITY  
300 PASTEUR  
PALO ALTO, CALIFORNIA





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus der Medizinischen Poliklinik der  
Universität München  
Direktor: Professor Dr. W. Seitz

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR PER-  
KUTANEN UND ENTERALEN RESORPTION VON  
OXYPHENBUTAZON BEIM MENSCHEN

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der ge-  
samten Medizin verfaßt und einer Hohen  
Medizinischen Fakultät der Ludwig-  
Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Hans Christoph Uhl  
aus  
München  
1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr.med. H. Mathies  
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. W. Seitz  
Dekan: Prof. Dr. M. Kiese  
Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.1966

Inhaltsverzeichnis

|                                                | Seite |
|------------------------------------------------|-------|
| Problematik                                    | 4     |
| Eigene Untersuchungen                          | 6     |
| Methodik                                       | 6     |
| Versuchsreihen                                 | 8     |
| Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse | 16    |
| Beschreibende Statistik                        | 16    |
| Formal-statistische Auswertung                 | 18    |
| Besprechung der Ergebnisse und Diskussion      | 39    |
| Zusammenfassung                                | 42    |
| Literaturverzeichnis                           | 43    |

### Problematik

Zur Objektivierung einer hyaluronidasehemmenden Wirkung schon geringer Dosen verschiedener Pharmaka hat sich die Methode des Farbstoff-Hyaluronidase-Spreadings bewährt. In zahlreichen Untersuchungen konnten MATHIES und Mitarbeiter mit Hilfe dieser Technik eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität durch Phenylbutazon, Salizylsäurederivate, Glucocorticoide, Humin-säure und andere Substanzen nachweisen ( 1 - 15). Diese Stoffe gelangten in verschiedener Applikationsart sowohl im Tier-versuch als auch zum Teil beim Menschen zur Anwendung. Der Wirkungsmechanismus der Hyaluronidasehemmung besteht dabei in einer Aktivierung des Nebennierenmarks mit Ausschüttung von Katecholaminen und Freisetzung von Heparin (1 - 6, 16). In der praktischen Medizin ist die hyaluronidasehemmende Wirkung von Pharmaka als Teileffekt antirheumatisch wirkender Mittel von Bedeutung (17). Daher ist es von Interesse, das Oxyphenbutazon in Bezug auf diese Eigenschaft näher zu prüfen.

Oxyphenbutazon (1-Phenyl-2-p-hydroxyphenyl-3, 5, -dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin), dessen pharmakologische Eigenschaften an anderer Stelle ausführlich dargestellt sind (18 - 26), ist Derivat und Metabolit (18 - 20) des Phenylbutazons und hat als Antiphlogistikum und Antipyretikum seit einigen Jahren einen breiten Anwendungsbereich in der klinischen Therapie gefunden. Seinen hemmenden Einfluß auf das durch Hyaluronidase gesteigerte Farbstoffspreading konnte bereits MATHIES durch intraperitoneale Applikation von 50 mg/kg Körpergewicht an der Ratte demonstrieren (10). Über weitere Ergebnisse hinsichtlich der hyaluronidasehemmenden Wirkung des Oxyphenbutazons bei Tieren und insbesondere beim Menschen wurde bisher noch nicht berichtet. In der vorliegenden Arbeit soll die perkutane Resorption mit der enteralen beim Menschen verglichen und aus den Ergebnissen Aufschluß über

die Wirksamkeitsgrenzen und Resorptionsquoten des Pharmakons bei den unterschiedlichen Applikationsarten gewonnen werden.

Im folgenden sei noch kurz auf entsprechende Experimente beim Menschen mit Phenylbutazon hingewiesen. Ein Vergleich dieser beiden Substanzen ist in jedem Fall interessant und gerechtfertigt, da zwischen beiden nicht nur strukturechemisch sondern auch im Stoffwechsel enge Beziehungen bestehen, indem im Organismus Phenylbutazon zum Teil rasch in Oxyphenbutazon umgewandelt wird. Letzterem muß als pharmakologisch wirksamem Metaboliten also auch im Wirkungsmechanismus des Phenylbutazons eine Bedeutung zugesprochen werden (20).

MATHIES (15) konnte an Hand der unten eingehend beschriebenen Versuchsanordnung zeigen, daß eine einmalige orale Gabe von 20 mg Phenylbutazon (Butazolidin) bei Versuchspersonen mit einem Durchschnittsgewicht von 75 kg in statistisch gesicherter Weise hyaluronidasehemmend wirkt. Ein gleicher Effekt konnte jedoch bei Gabe von nur 10 mg der Versuchssubstanz nicht mehr nachgewiesen werden. In dieser Versuchssreihe wurde also durch stetige Reduktion der Dosis die untere Wirksamkeitsgrenze des Phenylbutazons ausgetestet. Diese Grenze kann zum Vergleich wirkungsäquivalenter Dosen verschiedener Substanzen oder auch gleicher Stoffe in verschiedener Applikationsform herangezogen werden. Im letzteren Fall kann man auch die Resorptionsquoten (13) vergleichen, wie es in dieser Arbeit für die orale und kutane Applikation des Oxyphenbutazons geschehen soll. Es ist jedoch zu beachten, daß aus dem Ausmaß der Hyaluronidasehemmung bei identischen oder zu vergleichenden Mengen verschiedener Pharmaka ein Wirkungsvergleich nicht mit hinreichender Sicherheit angestellt werden kann, denn das Ausmaß dieser Hemmung ist nur in geringen Dosen und auch dann nur näherungsweise von der Dosis abhängig.

In weiteren Experimenten wiesen MATHIES und BRUSIS (13, 14) die perkutane Resorption von Phenylbutazon nach. Methodisch war es dabei bedeutsam, daß das Applikationsareal der Salbe von der Meßstelle räumlich streng voneinander getrennt war. Bei dieser Versuchsanordnung, die unten näher erläutert wird, konnte man eine rein lokale Wirkung der Substanz auf das Versuchsfeld ausschließen und eine Resorption in den Blutkreislauf annehmen. Ohne eine Aussage über die Wirksamkeitsgrenze zu machen, zeigten die Versuche, daß beim Menschen jedenfalls 1500 mg Phenylbutazon bei kutaner Applikation deutlich hyaluronidasehemmend wirksam waren, hingegen 125 mg diesen Effekt nicht mehr erkennen liessen. Da diese Versuche, wie erwähnt, nicht die exakte Wirksamkeitsgrenze des kutan verabreichten Phenylbutazons ermittelten, ist eine Aussage über die Resorptionsquote nicht mit Sicherheit möglich. Man könnte jedoch - unter Berücksichtigung der oben angegebenen, gerade nicht mehr wirksamen oralen Dosis von 10 mg - die Resorptionsquote auf höchstens 8 % für die kutane gegenüber der enteralen Resorption schätzen. Die folgenden Experimente zeigen nun die Verhältnisse beim Oxyphenbutazon.

### Eigene Untersuchungen

#### Methodik

Den Experimenten dieser Arbeit liegt der oben erwähnte Farbstoff-Hyaluronidase-Spreading-Test zugrunde, der die Messung der auf dem "spreading-effect" beruhenden Ausbreitung von Farbstoff- bzw. Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddeln gestattet und damit eine relativ einfache Bestimmung der Hyaluronidaseaktivität und deren Beeinflussung durch verschiedene Pharmaka ermöglicht. Im einzelnen wurde dabei folgendermaßen vorgegangen: Mit Tuberkulinspritzen und feinsten

Kanülen (Kanüle Nr. 20) wurden den liegenden Versuchspersonen vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Verabfolgung des Oxyphenbutazons je eine Farbstoff- und eine Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel streng intrakutan in die Bauchhaut gespritzt. Für die Farbstoffquaddeln kamen jeweils 0,1 ml einer 0,1 %igen Patentblau-VF-Lösung in physiologischer NaCl-Lösung zur Anwendung. Zur Injektion der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddeln wurde jeweils die gleiche Menge der genannten Farbstofflösung benutzt, in der zusätzlich 75 IE einer hochgereinigten Testes-Hyaluronidase (Kinetin) pro 1 ml gelöst waren. Jeweils 10 Minuten nach der Einspritzung wurden die Konturen der äußersten Farbstoffausbreitung der Quaddeln auf eine durchsichtige Plastikfolie übertragen und anschließend deren Flächenausdehnung planimetrisch bestimmt.

Der hyaluronidasehemmende Einfluß der Versuchssubstanz kann auf diese Weise zum jeweiligen Zeitpunkt nach deren Applikation durch die Messung der Abnahme der Farbstoffausbreitung in der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel ermittelt werden. Die gefundenen Werte werden dann zur Flächenausdehnung der entsprechenden Quaddel des Leerversuchs vor Gabe der Prüfsubstanz in Beziehung gesetzt. Zur vergleichenden Kontrolle dient das "spreading" der reinen Farbstofflösung ohne Hyaluronidasezusatz.

Die Experimente wurden an männlichen und weiblichen Personen im Alter zwischen 18 und 30 Jahren mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75 kg vorgenommen. Bei einigen von ihnen zeigten sich nach der Injektion der Quaddeln lokale Überempfindlichkeitsreaktionen, wie starke Rötung, Urtikabildung oder abnorm gesteigerte Ausbreitung des Farbstoffs, so daß keine exakte Begrenzung der Quaddeln abzulesen war. Nach Befragen dieser Probanden stellte sich heraus, daß sie zu allergischer Diathese neigten (Heuschnupfen,

Kälteurtikaria). Diese Personen wurden nicht in die Versuchsreihen aufgenommen.

Als Versuchsfeld für die Injektion der Farbstofflösungen wurde die Bauchhaut unterhalb und beiderseits des Nabels gewählt, da in diesem Bereich auf einer verhältnismässig großen Fläche eine einigermaßen gleichartige Gewebsspannung der Haut angenommen werden kann. Bei jeder Versuchsperson innerhalb einer Versuchsreihe wurde außerdem die Anordnung der Quaddeln variiert, um etwaige Lokalisationseinflüsse auszuschalten.

Als Versuchspräparate dienten für die orale Anwendung Oxyphenbutazon (Tanderil)-Dragées zu 10 mg (Sonderanfertigung), für die kutane Applikation eine 5 %ige Tanderil-Crème in einer Öl-in-Wasser-Emulsion als Salbengrundlage (Versuchsbezeichnung R 2273). Den Versuchspersonen wurde die Creme auf die vordere und seitliche Thoraxhaut aufgetragen, sowie auf die Streckseiten der Extremitäten, ohne daß dabei die Creme in die Haut einmassiert wurde. Auf diese Weise war die notwendige räumliche Trennung von Applikationsort und Versuchsfeld gewährleistet.

### Versuchsreihen

#### Versuchsreihe 1

Von den oben erwähnten Versuchsergebnissen (15) ausgehend, die zeigten, daß 20 mg Phenylbutazon bei oraler Applikation einen noch deutlichen hyaluronidasehemmenden Effekt erzielen, wurde 5 Versuchspersonen jeweils die gleiche Dosis Oxyphenbutazon in Form von 2 Dragées zu je 10 mg oral verabfolgt. Entsprechend der beschriebenen Versuchsanordnung wurde je eine Farbstoff- und eine Farbstoff-Hyaluronidase-

Quaddel vor (Leerwert), sowie 30, 50, 70, 90, 110, 130, 150, 170 und 190 Minuten nach der Gabe der Versuchssubstanz gesetzt. Die Beurteilung der Hyaluronidasehemmung erfolgte nach der angegebenen Methode. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 1. Die Zahlen geben die planimetrierte Fläche der Farbstoffausbreitung der Quaddeln in  $\text{mm}^2$  an.

### Versuchsreihe 2

Bei oraler Gabe von 20 mg Oxyphenbutazon zeigte sich nur eine schwache Hyaluronidasehemmung, von der man nicht ohne weiteres sagen konnte, ob sie in statistisch gesicherter Weise über die Streubreite der Veränderung der reinen Farbstoffquaddeln hinausging. Daher kamen in dieser Versuchsreihe 30 mg Oxyphenbutazon zur oralen Anwendung (3 Dragées zu 10 mg). Versuchsanordnung und Meßzeiten waren die gleichen wie in der ersten Reihe. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

### Versuchsreihe 3

In gleichzeitigen Versuchen konnte SCHNEIDER (27) bereits die hyaluronidasehemmende Wirkung von 1500 und 750 mg kutan applizierten Oxyphenbutazon nachweisen. Um die Wirksamkeitsgrenze der Versuchssubstanz zu bestimmen, wurde daher in dieser Versuchsreihe von niedrigeren Dosierungen ausgegangen. Es wurden wiederum 5 Personen je 10 g der 5 %igen Oxyphenbutazon-Crème (= 500 mg Wirkstoff) auf die oben angegebenen Hautpartien aufgetragen. Die Meßzeiten vor und nach der Einreibung waren die gleichen wie bei den Versuchen mit den Tanderil-Dragees. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt.

#### Versuchsreihe 4

Bei gleicher Versuchsanordnung wurden 5 Probanden je 7,5 g der gleichen Creme (375 mg Oxyphenbutazon) appliziert und die Messungen zu den gleichen Zeitpunkten durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 angegeben.

#### Versuchsreihe 5

Um einen etwaigen Einfluß der Salbengrundlage auf das Hyaluronidase-Spreading auszuschließen, wurde eine Kontrolluntersuchung mit 30 g Salbengrundlage ohne Wirksubstanz (Placebo) an 5 Personen in dieser Versuchsreihe durchgeführt. Die Bestimmungszeiten waren die gleichen wie bei den übrigen Versuchsreihen. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 5.

#### Zeichenerklärung zu den Tabellen 1 - 5

|      |                                                         |
|------|---------------------------------------------------------|
| F    | = Farbstoffquaddel                                      |
| FH   | = Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel                       |
| L    | = Leerquaddel                                           |
| Zeit | = Zeit in Minuten nach Applikation der Versuchssubstanz |

Tabelle 1 (Versuchsreihe 1)  
(gemessene Einzelwerte in mm<sup>2</sup>)

20 mg T a n d e r i l - o r a l

| Versuchs-<br>person | I  |    | II |    | III |    | IV |    | V  |    |
|---------------------|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|
|                     | F  | PH | F  | PH | F   | PH | F  | PH | F  | PH |
| Zeit                |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |
| I                   | 44 | 74 | 33 | 46 | 46  | 54 | 52 | 60 | 45 | 56 |
| 30'                 | 50 | 71 | 34 | 40 | 46  | 48 | 51 | 54 | 43 | 50 |
| 50'                 | 47 | 71 | 39 | 41 | 45  | 47 | 48 | 53 | 46 | 49 |
| 70'                 | 45 | 66 | 37 | 47 | 45  | 47 | 54 | 54 | 49 | 55 |
| 90'                 | 46 | 69 | 35 | 49 | 45  | 55 | 51 | 58 | 48 | 53 |
| 110'                | 49 | 69 | 39 | 49 | 40  | 54 | 50 | 58 | 46 | 55 |
| 130'                | 51 | 77 | 40 | 50 | 45  | 55 | 49 | 55 | 48 | 56 |
| 150'                | 49 | 66 | 39 | 50 | 43  | 59 | 50 | 59 | 50 | 59 |
| 170'                | 46 | 77 | 38 | 54 | 47  | 62 | 49 | 62 | 52 | 60 |
| 190'                | 47 | 78 | 39 | 53 | 43  | 62 | 56 | 66 | 53 | 69 |

Tabelle 2 (Versuchsreihe 2)  
 (gemessene Einzelwerte in mm<sup>2</sup>)

| 30 mg T a n d e r i l - o r a l |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |   |    |
|---------------------------------|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|---|----|
| Versuchs-<br>person             | I  |    | II |    | III |    | IV |    | V  |    |   |    |
|                                 | F  | PH | F  | PH | F   | PH | F  | PH | F  | PH | F | PH |
| L                               | 52 | 83 | 53 | 69 | 48  | 62 | 58 | 70 | 54 | 70 |   |    |
| 30'                             | 49 | 58 | 52 | 62 | 49  | 58 | 55 | 59 | 49 | 61 |   |    |
| 50'                             | 49 | 55 | 59 | 69 | 45  | 52 | 54 | 60 | 46 | 55 |   |    |
| 70'                             | 46 | 54 | 55 | 56 | 41  | 46 | 50 | 57 | 48 | 56 |   |    |
| 90'                             | 45 | 61 | 58 | 65 | 44  | 50 | 51 | 55 | 49 | 58 |   |    |
| 110'                            | 46 | 50 | 59 | 79 | 48  | 49 | 58 | 60 | 45 | 69 |   |    |
| 130'                            | 45 | 48 | 57 | 64 | 50  | 57 | 59 | 65 | 47 | 65 |   |    |
| 150'                            | 45 | 55 | 56 | 60 | 49  | 55 | 59 | 66 | 48 | 65 |   |    |
| 170'                            | 50 | 66 | 51 | 59 | 48  | 65 | 59 | 73 | 46 | 68 |   |    |
| 190'                            | 46 | 73 | 52 | 67 | 48  | 69 | 52 | 65 | 47 | 62 |   |    |

Tabelle 3 (Versuchsreihe 3)  
(gemessene Einzelwerte in mm<sup>2</sup>)

500 mg T a n d e r i l - k u t a n

| Versuchs-<br>person | I  |    | II |    | III |    | IV |    | V  |    |
|---------------------|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|
|                     | F  | PH | F  | PH | F   | PH | F  | PH | F  | PH |
| Zeit                |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |
| 1                   | 49 | 66 | 50 | 61 | 41  | 66 | 50 | 71 | 46 | 73 |
| 30'                 | 50 | 58 | 48 | 56 | 38  | 52 | 48 | 68 | 50 | 68 |
| 50'                 | 49 | 57 | 46 | 52 | 39  | 52 | 53 | 57 | 46 | 55 |
| 70'                 | 50 | 55 | 47 | 51 | 42  | 55 | 48 | 63 | 49 | 60 |
| 90'                 | 50 | 53 | 53 | 50 | 45  | 49 | 50 | 57 | 42 | 55 |
| 110'                | 46 | 56 | 45 | 51 | 46  | 53 | 48 | 62 | 50 | 59 |
| 130'                | 46 | 57 | 49 | 57 | 43  | 54 | 48 | 57 | 45 | 64 |
| 150'                | 47 | 50 | 47 | 56 | 39  | 63 | 47 | 51 | 50 | 68 |
| 170'                | 50 | 56 | 49 | 64 | 42  | 66 | 50 | 65 | 50 | 63 |
| 190'                | 56 | 68 | 54 | 74 | 43  | 63 | 54 | 75 | 46 | 70 |

Tabelle 4 (Versuchsreihe 4)

(gemessene Einzelwerte in mm<sup>2</sup>)

375 mg T a n d e r i l - k u t a n

| Versuchs-<br>person | I  |    | II |    | III |    | IV |    | V  |    |
|---------------------|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|
|                     | F  | FH | F  | FH | F   | FH | F  | FH | F  | FH |
| L                   | 55 | 74 | 56 | 66 | 49  | 61 | 47 | 55 | 49 | 62 |
| 30'                 | 53 | 73 | 49 | 65 | 45  | 58 | 49 | 54 | 45 | 63 |
| 50'                 | 52 | 61 | 50 | 59 | 48  | 56 | 44 | 52 | 48 | 61 |
| 70'                 | 52 | 57 | 54 | 62 | 48  | 59 | 45 | 59 | 50 | 68 |
| 90'                 | 39 | 55 | 53 | 60 | 49  | 57 | 41 | 55 | 44 | 58 |
| 110'                | 43 | 58 | 51 | 61 | 49  | 64 | 41 | 55 | 42 | 54 |
| 130'                | 48 | 56 | 52 | 67 | 55  | 68 | 47 | 49 | 51 | 54 |
| 150'                | 41 | 67 | 50 | 68 | 48  | 62 | 47 | 52 | 47 | 62 |
| 170'                | 44 | 68 | 49 | 85 | 47  | 66 | 44 | 52 | 50 | 66 |
| 190'                | 45 | 77 | 48 | 75 | 45  | 70 | 46 | 59 | 49 | 63 |

Tabelle 5 (Versuchsreihe 5)  
(gemessene Einzelwerte in mm<sup>2</sup>)

P l a c e b o

| Versuchs-<br>person | I  |    | II |    | III |    | IV |    | V  |    |
|---------------------|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|
|                     | F  | FH | F  | FH | F   | FH | F  | FH | F  | FH |
| Zeit                |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |
| L                   | 52 | 67 | 44 | 56 | 54  | 66 | 47 | 54 | 48 | 60 |
| 30'                 | 48 | 65 | 44 | 55 | 52  | 61 | 47 | 57 | 48 | 58 |
| 50'                 | 53 | 66 | 46 | 54 | 55  | 67 | 47 | 52 | 46 | 58 |
| 70'                 | 57 | 65 | 47 | 52 | 57  | 70 | 46 | 54 | 50 | 58 |
| 90'                 | 55 | 72 | 51 | 55 | 60  | 74 | 46 | 55 | 50 | 59 |
| 110'                | 49 | 71 | 49 | 64 | 57  | 62 | 49 | 55 | 49 | 58 |
| 130'                | 54 | 75 | 49 | 66 | 58  | 63 | 49 | 55 | 46 | 56 |
| 150'                | 55 | 68 | 49 | 61 | 56  | 65 | 46 | 57 | 50 | 60 |
| 170'                | 57 | 70 | 51 | 57 | 55  | 71 | 46 | 54 | 49 | 59 |
| 190'                | 59 | 77 | 50 | 60 | 54  | 65 | 47 | 54 | 46 | 59 |

## Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

### Beschreibende Statistik

In den Tabellen 6 - 10 sind, entsprechend jeder der 5 Versuchsreihen, für jeden Beobachtungszeitpunkt sowohl für die Farbstoff- als auch für die Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddeln das beobachtete arithmetische Mittel ( $\bar{x}$ ), die daraus sich ergebende mittlere Abweichung gegenüber der entsprechenden Leerquaddel ( $\bar{a}$ ), die Streuung dieser mittleren Abweichungen ( $s_{\bar{a}}$ ) und die kleinste mittlere Abweichung von den Leerquaddeln ( $d_{\bar{a}}$ ), die auf dem 5 %-Testniveau als formal-statistisch gesichert gelten kann, eingetragen. In Tabelle 11 finden sich außerdem die Mittelwerte der mittleren Abweichungen ( $\bar{a}$ ) gegenüber den entsprechenden Leerquaddeln.

In den Abbildungen 1 - 5 stellen die ausgezogenen Linien die mittleren Abweichungen von den jeweiligen Leerquaddeln in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Beobachtung dar. Die Kurvenverläufe wurden in jedem Falle durch ein quadratisches Polynom approximiert. Ein quadratisches Polynom ist geometrisch durch eine Parabel gekennzeichnet, deren Funktion durch die Formel  $y = a_0 + a_1x + a_2x^2$  charakterisiert wird. Nach den Lorentz-Orthogonal-Polynomen (28) wurden die Approximationswerte für jeden Beobachtungszeitpunkt berechnet und in Tabelle 13 zusammengestellt. Die gestrichelten Kurven in den Abbildungen bezeichnen den Verlauf dieser Approximationen. Die Anpassung der quadratischen Polynome an die tatsächlich beobachteten Kurvenverläufe ist in jeder Versuchsreihe als gut zu bezeichnen, was durch die formal-statistische Auswertung bestätigt wird. In keiner der Versuchsreihen, wie auch aus den Tabellen 6 - 11 hervorgeht, findet sich eine signifikante Beeinflussung des Spreadings der reinen Farbstoffquaddeln. Die beobachteten geringen Abweichungen liegen im Bereich der Streubreite der Versuchsmanipulation.

Das Spreading der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddeln zeigt ein unterschiedliches Verhalten in den 5 Versuchsreihen. Durch die Placebo-Crème wird es praktisch nicht beeinflusst. Dagegen tritt bei der Oxyphenbutazon-Crème eine deutlich dosisabhängige Zunahme der Hemmung des "spreading-effect" bei diesem Quaddeltyp auf. Eine entsprechende Aussage gilt auch für die Oxyphenbutazon-Drageés.

Für jede Versuchsreihe wurde die Approximation der tatsächlich beobachteten Kurvenverläufe durch quadratische Polynome zur Grundlage genommen, den Zeitpunkt der maximalen Hemmung der Farbstoffausbreitung in den Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddeln und das Ausmaß dieser Hemmung zu berechnen. Diese Zeitpunkte ( $t_{\max}$ ) und die zu diesen Zeitpunkten vorliegende maximale Hemmung ( $H_{\max}$ ) finden sich in Tabelle 12.

Diese Ergebnisse zeigen, daß bei der Tanderil-Crème der Zeitpunkt maximaler Hemmung des Spreadings praktisch kaum von der Dosierung abhängt, das Ausmaß der erzielten Hemmung jedoch deutlich dosisabhängig ist.

Bei den Tanderil-Drageés zeigt sich dagegen eine deutliche Abhängigkeit des Zeitpunkts maximaler Hemmung von der verabfolgten Dosis, was offenbar mit der wesentlich kürzeren Wirkungsdauer von 20 mg gegenüber 30 mg zusammenhängt. Das Hemmungsmaximum ( $H_{\max}$ ) ist jedoch, wie auch bei der Crème, deutlich dosisabhängig. Die maximale Hemmung erreicht bei der Dosierung von 30 mg etwa den Wert, der bei der Tanderil-Crème in der Dosierung von 500 mg beobachtet werden konnte. Der Zeitpunkt maximaler Hemmung ( $t_{\max}$ ) liegt allerdings bei den Tanderil-Drageés in der Dosierung von 30 mg um etwa 20 Minuten früher als bei der Crème (500 mg).

In den Abbildungen 1 - 4 kann man die Fläche zwischen dem jeweils beobachteten Kurvenverlauf der Farbstoff-Hyaluroni-

dase-Quaddel und der Abszisse des Koordinatensystems als ein Maß für die Zeit-Wirkungs-Relation der Versuchssubstanzen ansehen. Bei jeder Versuchsreihe wurde diese Fläche unter Verwendung der quadratischen Approximationen für den Beobachtungszeitraum von 30 - 190 Minuten berechnet. Die Größen dieser Flächen bzw. ihrer zeitlichen Mittelwerte sind in Abhängigkeit von den Dosierungen und den jeweiligen Applikationsformen in der Abbildung 6 dargestellt. Aus dieser Abbildung ergibt sich, daß sowohl bei der Crème als auch bei den Dragées eine gleichsinnige Relation zwischen diesen Flächen und dem Logarithmus der Dosierung besteht, wodurch die Dosisabhängigkeit der beobachteten Wirkungen bestätigt wird. Weiter zeigt die Abbildung 6, daß die Gesamtwirkung von 30 mg Tanderil-Dragées etwa der Wirkung von Tanderil-Crème in einer Dosis von etwas über 500 mg entspricht. Es ist dabei allerdings zu berücksichtigen, dass sich offenbar die Wirkungsdauer von 30 mg Dragées über den Beobachtungszeitraum hinaus erstreckt, während die Crème in beiden Versuchsreihen dieses Verhalten nicht zeigt.

#### Formal-statistische Auswertung

Auf der Grundlage von mehrfachen Varianzanalysen erfolgte die formal-statistische Bewertung der Versuchsergebnisse. In den Tabellen 14 - 18 sind diese Varianzanalysen zusammengestellt.

Zunächst wurde für jede Versuchsreihe getrennt die Frage geprüft, ob für die reinen Farbstoff- bzw. die Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddeln eine zeitabhängige Veränderung gegenüber den entsprechenden Leerquaddeln vorliegt. Der Varianz-Quotient  $F_{\text{emp}}$  zwischen der Varianz-Komponente "Zwischen Zeiten" und der Varianz-Komponente "Rest-Varianz" diente dabei als Test-Größe. Nach den Ergebnissen dieses Tests zeigen die reinen Farbstoffquaddeln in keiner der Versuchsreihen eine zeitabhängige Veränderung. Für die Farbstoff-Hyaluronidase-

Quaddeln liegen dagegen zeitabhängige Veränderungen in allen Versuchsreihen vor mit Ausnahme der Tanderil-Dragees in der Dosierung von 30 mg (Versuchsreihe 2) und der Placebo-Crème (Versuchsreihe 5). Die Resultate für die Versuchsreihen, bei denen sich keine zeitabhängige Veränderung der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddeln zeigte, besagen nicht, daß durch die Versuchssubstanzen die Farbstoffausbreitung dieses Quaddeltyps nicht beeinflusst wurde. Sie bedeuten lediglich, dass diese Zeitinflussung nicht vom Beobachtungszeitpunkt abhängt, sondern während des ganzen Versuchsablaufs praktisch konstant ist. Es mußte in diesen Fällen noch gesondert geprüft werden, inwieweit die mittlere Abweichung von den Leerquaddeln während der gesamten Beobachtungsdauer statistisch gesichert von Null verschieden ist. Zur Klärung dieser Frage wurde ein t-Test der mittleren Abweichung während der gesamten Beobachtungszeit gegenüber dem Wert Null durchgeführt. Dabei zeigte sich, daß bei den Tanderil-Dragees in der Dosierung von 30 mg während der gesamten Beobachtungsdauer eine mittlere Hemmung von  $10,2 \text{ mm}^2$  vorliegt. Diese kann nicht mehr als Zufallseffekt angesehen werden.

Weiterhin wurde für jede Versuchsreihe die Frage untersucht, ob und wie sich der zeitliche Ablauf der Veränderungen bei der reinen Farbstoff-Quaddel von demjenigen der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel unterscheidet. Hierzu wurde eine 3-fache Varianz-Analyse durchgeführt, die ebenfalls in den Tabellen 14 - 18 angegeben ist. Als Prüfgröße diente der Varianz-quotient  $F_{\text{emp}}$  zwischen den Varianzkomponenten "Typen x Zeiten" und "Rest-Varianz". Ein Unterschied im Verhalten beider Quaddeltypen während des Versuchsablaufs tritt lediglich bei der Placebo-Crème nicht auf. In allen anderen Versuchsreihen unterscheidet sich der zeitliche Ablauf der beobachteten Veränderungen bei beiden Quaddeltypen signifikant.

Schließlich wurde noch geprüft, zu welchen Zeitpunkten speziell für die einzelnen Quaddeltypen eine formal-statistisch gesicherte Abweichung gegenüber den Leerquaddeln vorliegt. Hierzu wurde nach TUKEY (29) die kleinste Abweichung  $d_a$  gegenüber den Leerwerten ermittelt, die auf dem 5 %-Test-Niveau als realer Effekt betrachtet werden kann.

Die beobachteten realen Abläufe der Kurven wurden durch quadratische Polynome approximiert, um zu einer beschreibenden Datenanalyse dieser Kurvenverläufe zu gelangen. Die Güte dieser Approximation ergibt sich aus den Varianz-Analysen formal aus der Größe des Varianz-quotienten zwischen den Varianz-Komponenten "Rest-Abweichung" und "Rest-Varianz". Das Resultat bestätigt, daß die Approximation durch ein quadratisches Polynom innerhalb des Beobachtungszeitraums gerechtfertigt ist. Diese Näherungspolynome wurden, wie bereits in der beschreibenden Statistik erwähnt, dazu herangezogen, um den Zeitpunkt maximaler Hemmung ( $t_{\max}$ ) und die dabei zu erwartende maximale Hemmung ( $H_{\max}$ ) zu interpolieren.

Zeichenerklärung zu den Tabellen 6 - 18

|                  |                                                                                                                          |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| F                | = reine Farbstoffquaddel                                                                                                 |
| FM               | = Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel                                                                                        |
| L                | = Leerquaddel                                                                                                            |
| Zeit             | = Zeit nach Gabe der Versuchssubstanz                                                                                    |
| $\bar{x}$        | = arithmetisches Mittel der Quaddeln in $\text{mm}^2$                                                                    |
| $\bar{a}$        | = mittlere Abweichung der Quaddeln von den<br>Leerquaddeln in $\text{mm}^2$                                              |
| $s_{\bar{a}}$    | = Streuung der mittleren Abweichungen                                                                                    |
| $d_{\bar{a}}$    | = kleinste mittlere Abweichung von der Leerquaddel                                                                       |
| N                | = Anzahl der Versuchspersonen                                                                                            |
| $t_{\text{max}}$ | = Approximationswert des Zeitpunktes maximaler<br>Hemmung                                                                |
| $H_{\text{max}}$ | = Approximationswert des Hemmungsmaximums in $\text{mm}^2$                                                               |
| n                | = Zahl der Freiheitsgrade der Varianzkomponente                                                                          |
| $SAQ$            | = Summen-Abstandsquadrat der Varianzkomponente                                                                           |
| $MAQ$            | = mittleres Abstandsquadrat der Varianzkomponente                                                                        |
| $F_{\text{emp}}$ | = Varianz-Quotient zwischen der jeweiligen Varianz-<br>komponente und der "Rest-Varianz"                                 |
| p                | = Überschreitungswahrscheinlichkeit des Varianz-<br>Quotienten $F_{\text{emp}}$ in der zugehörigen F-Prüfver-<br>teilung |

Tabelle 6  
(Versuchsreihe 1)

Farbstoff-Quaddel

| Zeit | N | $\bar{x}$ | $\bar{a}$ | $s_{\bar{a}}$ | $d_{\bar{a}}$ |
|------|---|-----------|-----------|---------------|---------------|
| L    | 5 | 44'0      | -         | -             | -             |
| 30'  | 5 | 44'8      | 0'8       | 1'10          | 3'24          |
| 50'  | 5 | 45'0      | 1'0       | 1'10          | 3'24          |
| 70'' | 5 | 46'0      | 2'0       | 1'10          | 3'24          |
| 90'  | 5 | 45'0      | 1'0       | 1'10          | 3'24          |
| 110' | 5 | 44'8      | 0'8       | 1'10          | 3'24          |
| 130' | 5 | 46'6      | 2'6       | 1'10          | 3'24          |
| 150' | 5 | 46'2      | 2'2       | 1'10          | 3'24          |
| 170' | 5 | 46'4      | 2'4       | 1'10          | 3'24          |
| 190' | 5 | 47'6      | 3'6       | 1'10          | 3'24          |

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Zeit | N | $\bar{x}$ | $\bar{a}$ | $s_{\bar{a}}$ | $d_{\bar{a}}$ |
|------|---|-----------|-----------|---------------|---------------|
| L    | 5 | 58'0      | -         | -             | -             |
| 30'  | 5 | 52'6      | -5'4      | 1'28          | 3'77          |
| 50'  | 5 | 52'2      | -5'8      | 1'28          | 3'77          |
| 70'  | 5 | 53'8      | -4'2      | 1'28          | 3'77          |
| 90'  | 5 | 56'8      | -1'2      | 1'28          | 3'77          |
| 110' | 5 | 57'0      | -1'0      | 1'28          | 3'77          |
| 130' | 5 | 58'6      | 0'6       | 1'28          | 3'77          |
| 150' | 5 | 58'6      | 0'6       | 1'28          | 3'77          |
| 170' | 5 | 63'0      | 5'0       | 1'28          | 3'77          |
| 190' | 5 | 65'6      | 7'6       | 1'28          | 3'77          |

Tabelle 7  
(Versuchsreihe 2)

Farbstoff-Quaddel

| Zeit | N | $\bar{x}$ | $\bar{a}$ | $s_{\bar{a}}$ | $d_{\bar{a}}$ |
|------|---|-----------|-----------|---------------|---------------|
| L    | 5 | 53'0      | -         | -             | -             |
| 30'  | 5 | 50'8      | -2'2      | 1'23          | 3'62          |
| 50'  | 5 | 50'6      | -2'4      | 1'23          | 3'62          |
| 70'  | 5 | 48'0      | -5'0      | 1'23          | 3'62          |
| 90'  | 5 | 49'4      | -3'6      | 1'23          | 3'62          |
| 110' | 5 | 51'2      | -1'8      | 1'23          | 3'62          |
| 130' | 5 | 51'6      | -1'4      | 1'23          | 3'62          |
| 150' | 5 | 51'4      | -1'6      | 1'23          | 3'62          |
| 170' | 5 | 50'8      | -2'2      | 1'23          | 3'62          |
| 190' | 5 | 49'0      | -4'0      | 1'23          | 3'62          |

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Zeit | N | $\bar{x}$ | $\bar{a}$ | $s_{\bar{a}}$ | $d_{\bar{a}}$ |
|------|---|-----------|-----------|---------------|---------------|
| L    | 5 | 70'8      | -         | -             | -             |
| 30'  | 5 | 59'6      | -11'2     | 2'71          | 8'01          |
| 50'  | 5 | 58'2      | -12'6     | 2'71          | 8'01          |
| 70'  | 5 | 53'8      | -17'0     | 2'71          | 8'01          |
| 90'  | 5 | 59'4      | -11'4     | 2'71          | 8'01          |
| 110' | 5 | 61'4      | - 9'4     | 2'71          | 8'01          |
| 130' | 5 | 59'8      | -11'0     | 2'71          | 8'01          |
| 150' | 5 | 60'2      | -10'6     | 2'71          | 8'01          |
| 170' | 5 | 66'2      | - 4'6     | 2'71          | 8'01          |
| 190' | 5 | 67'2      | - 3'6     | 2'71          | 8'01          |

Tabelle 8  
(Versuchsreihe 3)

Farbstoff - Quaddel

| Zeit | N | $\bar{x}$ | $\bar{a}$ | $s_{\bar{a}}$ | $d_{\bar{a}}$ |
|------|---|-----------|-----------|---------------|---------------|
| L    | 5 | 47'2      | -         | -             | -             |
| 30'  | 5 | 46'8      | -0'4      | 1'24          | 3'66          |
| 50'  | 5 | 46'6      | -0'6      | 1'24          | 3'66          |
| 70'  | 5 | 47'2      | 0'0       | 1'24          | 3'66          |
| 90'  | 5 | 48'0      | 0'8       | 1'24          | 3'66          |
| 110' | 5 | 47'0      | -0'2      | 1'24          | 3'66          |
| 130' | 5 | 46'2      | -1'0      | 1'24          | 3'66          |
| 150' | 5 | 46'0      | -1'2      | 1'24          | 3'66          |
| 170' | 5 | 48'2      | 1'0       | 1'24          | 3'66          |
| 190' | 5 | 50'6      | 3'4       | 1'24          | 3'66          |

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Zeit | N | $\bar{x}$ | $\bar{a}$ | $s_{\bar{a}}$ | $d_{\bar{a}}$ |
|------|---|-----------|-----------|---------------|---------------|
| L    | 5 | 67'4      | -         | -             | -             |
| 30'  | 5 | 60'4      | -7'0      | 1'90          | 5'60          |
| 50'  | 5 | 54'6      | -12'8     | 1'90          | 5'60          |
| 70'  | 5 | 56'8      | -10'6     | 1'90          | 5'60          |
| 90'  | 5 | 52'8      | -14'6     | 1'90          | 5'60          |
| 110' | 5 | 56'2      | -11'2     | 1'90          | 5'60          |
| 130' | 5 | 57'8      | - 9'6     | 1'90          | 5'60          |
| 150' | 5 | 57'6      | - 9'8     | 1'90          | 5'60          |
| 170' | 5 | 62'8      | - 4'6     | 1'90          | 5'60          |
| 190' | 5 | 70'0      | 2'6       | 1'90          | 5'60          |

Tabelle 9  
(Versuchsreihe 4)

Farbstoff - Quaddel

| Zeit | N | $\bar{x}$ | $\bar{a}$ | $s_{\bar{a}}$ | $d_{\bar{a}}$ |
|------|---|-----------|-----------|---------------|---------------|
| L    | 5 | 51'2      | -         | -             | -             |
| 30'  | 5 | 48'2      | -3'0      | 1'38          | 4'07          |
| 50'  | 5 | 48'4      | -2'8      | 1'38          | 4'07          |
| 70'  | 5 | 49'8      | -1'4      | 1'38          | 4'07          |
| 90'  | 5 | 45'2      | -6'0      | 1'38          | 4'07          |
| 110' | 5 | 45'2      | -6'0      | 1'38          | 4'07          |
| 130' | 5 | 50'6      | -0'6      | 1'38          | 4'07          |
| 150' | 5 | 46'6      | -4'6      | 1'38          | 4'07          |
| 170' | 5 | 46'8      | -4'4      | 1'38          | 4'07          |
| 190' | 5 | 46'6      | -4'6      | 1'38          | 4'07          |

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Zeit | N | $\bar{x}$ | $\bar{a}$ | $s_{\bar{a}}$ | $d_{\bar{a}}$ |
|------|---|-----------|-----------|---------------|---------------|
| L    | 5 | 63'8      | -         | -             | -             |
| 30'  | 5 | 62'6      | -1'2      | 2'32          | 6'84          |
| 50'  | 5 | 57'8      | -6'0      | 2'32          | 6'84          |
| 70'  | 5 | 61'0      | -2'8      | 2'32          | 6'84          |
| 90'  | 5 | 57'0      | -6'8      | 2'32          | 6'84          |
| 110' | 5 | 58'4      | -5'4      | 2'32          | 6'84          |
| 130' | 5 | 58'8      | -5'0      | 2'32          | 6'84          |
| 150' | 5 | 62'2      | -1'6      | 2'32          | 6'84          |
| 170' | 5 | 67'4      | 3'6       | 2'32          | 6'84          |
| 190' | 5 | 68'8      | 5'0       | 2'32          | 6'84          |

Tabelle 10  
(Versuchsreihe 5)

Farbstoff - Quaddel

| Zeit | N | $\bar{x}$ | $\bar{a}$ | $s_{\bar{a}}$ | $d_{\bar{a}}$ |
|------|---|-----------|-----------|---------------|---------------|
| L    | 5 | 40'9      | -         | -             | -             |
| 30'  | 5 | 47'8      | -1'2      | 0'99          | 2'92          |
| 50'  | 5 | 49'4      | 0'4       | 0'99          | 2'92          |
| 70'  | 5 | 51'4      | 2'4       | 0'99          | 2'92          |
| 90'  | 5 | 52'4      | 3'4       | 0'99          | 2'92          |
| 110' | 5 | 50'6      | 1'6       | 0'99          | 2'92          |
| 130' | 5 | 51'2      | 2'2       | 0'99          | 2'92          |
| 150' | 5 | 51'2      | 2'2       | 0'99          | 2'92          |
| 170' | 5 | 51'6      | 2'6       | 0'99          | 2'92          |
| 190' | 5 | 51'2      | 2'2       | 0'99          | 2'92          |

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Zeit | N | $\bar{x}$ | $\bar{a}$ | $s_{\bar{a}}$ | $d_{\bar{a}}$ |
|------|---|-----------|-----------|---------------|---------------|
| L    | 5 | 60'6      | -         | -             | -             |
| 30'  | 5 | 59'2      | -1'4      | 1'61          | 4'75          |
| 50'  | 5 | 59'4      | -1'2      | 1'61          | 4'75          |
| 70'  | 5 | 59'8      | -0'8      | 1'61          | 4'75          |
| 90'  | 5 | 63'0      | 2'4       | 1'61          | 4'75          |
| 110' | 5 | 62'0      | 1'4       | 1'61          | 4'75          |
| 130' | 5 | 63'0      | 2'4       | 1'61          | 4'75          |
| 150' | 5 | 62'2      | 1'6       | 1'61          | 4'75          |
| 170' | 5 | 62'2      | 1'6       | 1'61          | 4'75          |
| 190' | 5 | 63'0      | 2'4       | 1'61          | 4'75          |

Tabelle 11

Mittelwerte der mittleren Abweichungen ( $\bar{a}$ ) von 30-190 Min.  
in  $\text{mm}^2$

Dosierung von Oxyphenbutazon in mg/Versuchsperson

|    | 20 mg<br>(oral) | 30 mg<br>(oral) | 500 mg<br>(kutan) | 375 mg<br>(kutan) | Placebo |
|----|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------|---------|
| F  | 1,82            | -2,69           | 0,20              | -3,71             | 1,75    |
| FH | -0,42           | -10,15          | -8,62             | -2,24             | 0,93    |

Tabelle 12

Approximationswerte der Zeitpunkte maximaler Hemmung ( $t_{\max}$ )  
und der Hemmungsmaxima ( $H_{\max}$ )

| Dosis Oxyphenbutazon<br>pro Versuchsperson | $t_{\max}$ | $H_{\max}$          |
|--------------------------------------------|------------|---------------------|
| 20 mg oral                                 | 18 Min.    | - 6,0 $\text{mm}^2$ |
| 30 mg oral                                 | 69 Min.    | -13,1 $\text{mm}^2$ |
| 500 mg kutan                               | 91 Min.    | -13,2 $\text{mm}^2$ |
| 375 mg kutan                               | 89 Min.    | - 5,9 $\text{mm}^2$ |
| Placebo                                    | -          | -                   |

Tabelle 13

Approximationswerte

Dosis Oxyphenbutazon pro Versuchsperson

| <u>F</u> | 20 mg<br>(oral) | 30 mg<br>(oral) | 500 mg<br>(kutan) | 375 mg<br>(kutan) | Placebo |
|----------|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------|---------|
| 30'      | 1,03            | -3,17           | 0,20              | -2,73             | -0,65   |
| 50'      | 1,04            | -2,89           | -0,33             | -3,06             | 0,54    |
| 70'      | 1,14            | -2,68           | -0,63             | -3,35             | 1,47    |
| 90'      | 1,31            | -2,53           | -0,70             | -3,61             | 2,15    |
| 110'     | 1,56            | -2,46           | -0,55             | -3,83             | 2,59    |
| 130'     | 1,39            | -2,45           | -0,17             | -4,02             | 2,77    |
| 150'     | 2,30            | -2,52           | 0,43              | -4,17             | 2,71    |
| 170'     | 2,78            | -2,65           | 1,25              | -4,28             | 2,40    |
| 190'     | 3,35            | -2,85           | 2,30              | -4,35             | 1,83    |

FE

|      |       |        |        |       |       |
|------|-------|--------|--------|-------|-------|
| 30'  | -5,65 | -12,09 | - 7,57 | -1,72 | -1,82 |
| 50'  | -4,92 | -12,89 | -10,70 | -4,04 | -0,70 |
| 70'  | -3,95 | -13,14 | -12,54 | -5,42 | 0,23  |
| 90'  | -2,72 | -12,84 | -13,18 | -5,87 | 0,98  |
| 110' | -1,25 | -11,99 | -12,62 | -5,37 | 1,55  |
| 130' | 0,47  | -10,59 | -10,86 | -3,94 | 1,93  |
| 150' | 2,44  | - 8,64 | - 7,90 | -1,57 | 2,13  |
| 170' | 4,66  | - 6,13 | - 3,74 | 1,74  | 2,14  |
| 190' | 7,13  | - 3,08 | 1,61   | 5,99  | 1,97  |

Tabelle 14  
(Versuchsreihe 1)

1. Reine Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ    | MAQ   | F <sub>emp</sub> | p    |
|--------------------|----|--------|-------|------------------|------|
| Zwischen Patienten | 4  | 320'58 | 80'15 | 13'27            | 0,1% |
| Zwischen Zeiten    | 8  | 38'58  | 4'82  | -                |      |
| Rest Varianz       | 32 | 193'42 | 6'04  |                  |      |
| Gesamt-Varianz     | 44 | 552'58 | 12'56 |                  |      |

2. Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ     | MAQ    | F <sub>emp</sub> | p    |
|--------------------|----|---------|--------|------------------|------|
| Zwischen Patienten | 4  | 136'31  | 34'08  | 4'18             | 1,0% |
| Zwischen Zeiten    | 8  | 823'78  | 102'97 | 12'63            | 0,1% |
| Lineare Komponente | 1  | 764'80  | 764'80 | 93'84            | 0'1% |
| Quadr. Komponente  | 1  | 23'85   | 23'85  | 2'93             | -    |
| Rest-Abweichung    | 6  | 35'13   | 5'86   |                  |      |
| Rest-Varianz       | 32 | 260'89  | 8'15   |                  |      |
| Gesamt-Varianz     | 44 | 1200'98 | 27'75  |                  |      |

3. Vergleich zwischen Quaddel-Typen

| Varianz-Komponente     | n  | SAQ     | MAQ    | F <sub>emp</sub> | p    |
|------------------------|----|---------|--------|------------------|------|
| Zwischen Patienten     | 4  | 295'73  | 73'93  | 21'84            | 0'1% |
| Zwischen Zeiten        | 8  | 574'40  | 71'80  | 13'83            | 0'1% |
| Zwischen Quaddel-Typen | 1  | 113'34  | 113'34 | 21'84            | 0'1% |
| Patienten x Zeiten     | 32 | 288'27  | 9'01   | 1'74             | 0'1% |
| Patienten x Typen      | 4  | 161'16  | 40'29  | 7'76             | 0'1% |
| Typen x Zeiten         | 8  | 287'96  | 36'00  | 6'94             | 0'1% |
| Rest-Varianz           | 32 | 166'04  | 5'19   |                  |      |
| Gesamt-Varianz         | 89 | 1886'90 | 21'20  |                  |      |

Tabelle 15  
(Versuchsreihe 2)

1. Reine Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ    | MAQ    | F <sub>emp</sub> | p     |
|--------------------|----|--------|--------|------------------|-------|
| Zwischen Patienten | 4  | 467'87 | 116'97 | 15'51            | 0,1 % |
| Zwischen Zeiten    | 8  | 60'44  | 7'56   | 1'00             | -     |
| Rest-Varianz       | 32 | 241'33 | 7'54   |                  |       |
| Gesamt-Varianz     | 44 | 769'64 | 17'49  |                  |       |

2. Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ      | MAQ    | F <sub>emp</sub> | p     |
|--------------------|----|----------|--------|------------------|-------|
| Zwischen Patienten | 4  | 2.663'69 | 665'92 | 18'09            | 0,1 % |
| Zwischen Zeiten    | 8  | 653'91   | 81'74  | 2'22             | -     |
| Lineare Komponente | 1  | 380'81   | 380'81 | 10'34            | 1'0 % |
| Quadr. Komponente  | 1  | 117'11   | 117'11 | 3'18             | -     |
| Rest-Abweichung    | 6  | 155'99   | 26'00  |                  |       |
| Rest-Varianz       | 32 | 1.178'31 | 36'82  |                  |       |
| Gesamt-Varianz     | 44 | 4.495'91 | 102'18 |                  |       |

3. Vergleich zwischen Quaddel-Typen

| Varianz-Komponente     | n  | SAQ      | MAQ     | F <sub>emp</sub> | p     |
|------------------------|----|----------|---------|------------------|-------|
| Zwischen Patienten     | 4  | 2.183'18 | 545'80  | 42'11            | 0,1 % |
| Zwischen Zeiten        | 8  | 401'96   | 50'25   | 3'88             | 1'0 % |
| Zwischen Quaddel-Typen | 1  | 1.254'40 | 1254'40 | 96'79            | 0'1 % |
| Patienten x Zeiten     | 32 | 1.004'82 | 31'40   | 2'42             | 1'0 % |
| Patienten x Typen      | 4  | 948'38   | 237'10  | 18'29            | 0'1 % |
| Typen x Zeiten         | 8  | 312'40   | 39'05   | 5'01             | 5'0 % |
| Rest-Varianz           | 32 | 414'82   | 12'96   |                  |       |
| Gesamt-Varianz         | 89 | 6.519'96 | 73'26   |                  |       |

Tabelle 16  
(Versuchsreihe 3)

1. Reine Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ    | MAQ   | F <sub>emp</sub> | p |
|--------------------|----|--------|-------|------------------|---|
| Zwischen Patienten | 4  | 45'87  | 11'47 | 1'49             | - |
| Zwischen Zeiten    | 8  | 79'20  | 9'90  | 1'29             | - |
| Rest-Varianz       | 32 | 246'13 | 7'69  |                  |   |
| Gesamt-Varianz     | 44 | 371'20 | 8'44  |                  |   |

2. Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ      | MAQ    | F <sub>emp</sub> | p                  |
|--------------------|----|----------|--------|------------------|--------------------|
| Zwischen Patienten | 4  | 226'80   | 56'70  | 3'15             | 5'0 <sub>1/2</sub> |
| Zwischen Zeiten    | 8  | 1.054'18 | 131'77 | 7'32             | 0'1 <sub>1/2</sub> |
| Lineare Komponente | 1  | 403'68   | 403'68 | 22'44            | 0'1 <sub>1/2</sub> |
| Quadr. Komponente  | 1  | 552'80   | 552'80 | 30'73            | 0'1 <sub>1/2</sub> |
| Rest-Abweichung    | 6  | 97'70    | 16'28  |                  |                    |
| Rest-Varianz       | 32 | 575'60   | 17'99  |                  |                    |
| Gesamt-Varianz     | 44 | 1.856'58 | 42'20  |                  |                    |

3. Vergleich zwischen Quaddel-Typen

| Varianz-Komponente     | n  | SAQ     | MAQ     | F <sub>emp</sub> | p                  |
|------------------------|----|---------|---------|------------------|--------------------|
| Zwischen Patienten     | 4  | 48'82   | 12'21   | 1'20             | -                  |
| Zwischen Zeiten        | 8  | 777'49  | 97'19   | 9'58             | 0'1 <sub>1/2</sub> |
| Zwischen Quaddel-Typen | 1  | 1751'21 | 1751'21 | 100'00           | 0'1 <sub>1/2</sub> |
| Patienten x Zeiten     | 32 | 497'18  | 15'54   | 1'53             | -                  |
| Patienten x Typen      | 4  | 223'85  | 55'96   | 5'52             | 1'0 <sub>1/2</sub> |
| Typen x Zeiten         | 8  | 355'89  | 44'49   | 4'39             | 1'0 <sub>1/2</sub> |
| Rest-Varianz           | 32 | 324'55  | 10'14   |                  |                    |
| Gesamt-Varianz         | 89 | 3978'99 | 44'71   |                  |                    |

Tabelle 17  
(Versuchsreihe 4)

1. Reine Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ    | MAQ   | F <sub>emp</sub> | p     |
|--------------------|----|--------|-------|------------------|-------|
| Zwischen Patienten | 4  | 382'80 | 95'70 | 10'07            | 0'1 % |
| Zwischen Zeiten    | 8  | 144'44 | 18'06 | 1'90             | -     |
| Rest-Varianz       | 32 | 304'00 | 9'50  |                  |       |
| Gesamt-Varianz     | 44 | 831'24 | 18'89 |                  |       |

2. Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ     | MAQ    | F <sub>emp</sub> | p     |
|--------------------|----|---------|--------|------------------|-------|
| Zwischen Patienten | 4  | 778'76  | 194'69 | 7'25             | 0'1 % |
| Zwischen Zeiten    | 8  | 704'31  | 88'04  | 3'28             | 1'0 % |
| Lineare Komponente | 1  | 278'40  | 278'40 | 10'37            | 1'0 % |
| Quadr. Komponente  | 1  | 338'81  | 338'81 | 12'62            | 1'0 % |
| Restabweichung     | 6  | 87'10   | 14'52  |                  |       |
| Rest-Varianz       | 32 | 859'24  | 26'85  |                  |       |
| Gesamt-Varianz     | 44 | 2342'31 | 53'23  |                  |       |

3. Vergleich zwischen Quaddel-Typen

| Varianz-Komponente     | n  | SAQ     | MAQ    | F <sub>emp</sub> | p     |
|------------------------|----|---------|--------|------------------|-------|
| Zwischen Patienten     | 4  | 1008'29 | 252'07 | 15'07            | 0'1 % |
| Zwischen Zeiten        | 8  | 394'76  | 49'35  | 2'95             | 5'0 % |
| Zwischen Quaddel-Typen | 1  | 48'40   | 48'40  | 2'89             | -     |
| Patienten x Zeiten     | 32 | 627'91  | 19'62  | 1'17             | -     |
| Patienten x Typen      | 4  | 153'27  | 38'32  | 2'29             | -     |
| Typen x Zeiten         | 8  | 454'00  | 56'75  | 3'39             | 1'0 % |
| Rest-Varianz           | 32 | 535'33  | 16'73  |                  |       |
| Gesamt-Varianz         | 89 | 3221'96 | 36'20  |                  |       |

Tabelle 18  
(Versuchsreihe 5)

1. Reine Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ    | MAQ   | F <sub>emp</sub> | p    |
|--------------------|----|--------|-------|------------------|------|
| Zwischen Patienten | 4  | 115'64 | 28'91 | 5'88             | 1,0% |
| Zwischen Zeiten    | 8  | 75'11  | 9'38  | 1'91             | -    |
| Rest-Varianz       | 32 | 157'56 | 4'92  |                  |      |
| Gesamt-Varianz     | 44 | 348'31 | 7'92  |                  |      |

2. Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

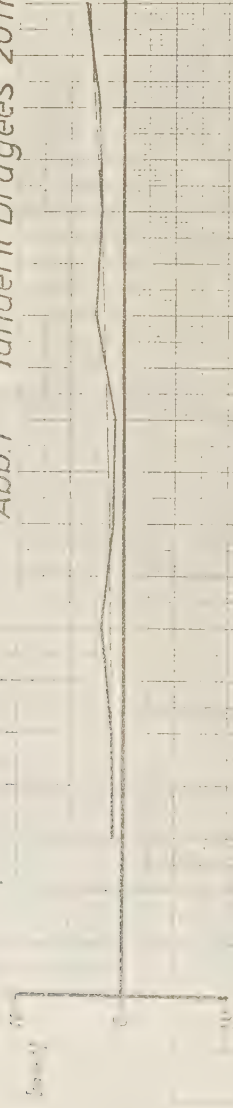
| Varianz-Komponente | n  | SAQ    | MAQ   | F <sub>emp</sub> | p     |
|--------------------|----|--------|-------|------------------|-------|
| Zwischen Patienten | 4  | 112'58 | 28'15 | 2'17             | -     |
| Zwischen Zeiten    | 8  | 102'80 | 12'85 | -                | -     |
| Lineare Komponente | 1  | 67'21  | 67'21 | 5'18             | 5'0 % |
| Quadr. Komponente  | 1  | 13'09  | 13'09 | 1'01             | -     |
| Rest-Abweichung    | 6  | 22'50  | 3'75  |                  |       |
| Rest-Varianz       | 32 | 415'42 | 12'98 |                  |       |
| Gesamt-Varianz     | 44 | 630'80 | 14'34 |                  |       |

3. Vergleich zwischen Quaddel-Typen

| Varianz-Komponente     | n  | SAQ    | MAQ   | F <sub>emp</sub> | p     |
|------------------------|----|--------|-------|------------------|-------|
| Zwischen Patienten     | 4  | 188'82 | 47'21 | 6'90             | 0'1 % |
| Zwischen Zeiten        | 8  | 154'82 | 19'35 | 2'83             | 5'0 % |
| Zwischen Quaddel-Typen | 1  | 15'21  | 15'21 | 2'22             | -     |
| Patienten x Zeiten     | 32 | 354'18 | 11'07 | 1'62             | -     |
| Paitenten x Typen      | 4  | 39'40  | 9'85  | 1'44             | -     |
| Typen x Zeiten         | 8  | 23'09  | 2'89  | -                |       |
| Rest-Varianz           | 32 | 218'80 | 6'84  |                  |       |
| Gesamt-Varianz         | 89 | 994'32 | 11'17 |                  |       |

Abb. 1 Tanderil-Dragees 20mg

F



FH

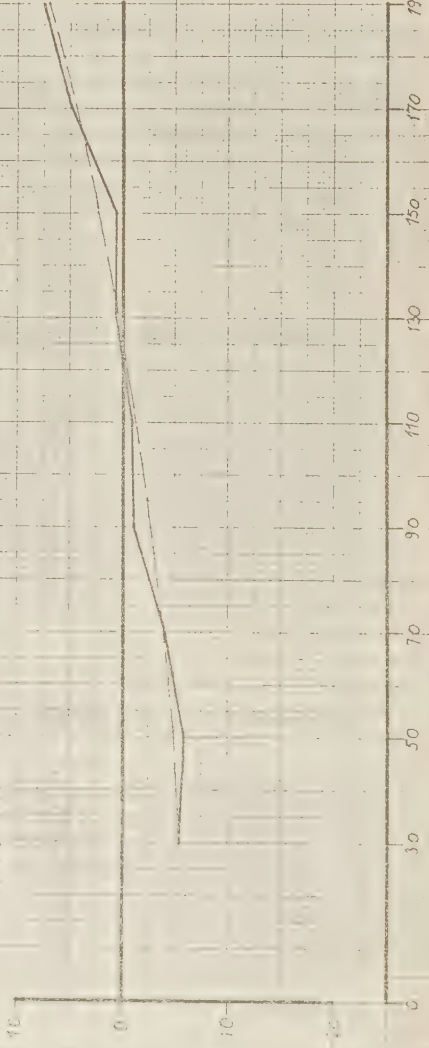


Abb.2 Tanderil-Dragees 30 mg



Abb. 3 Tanderil-Creme 500 mg

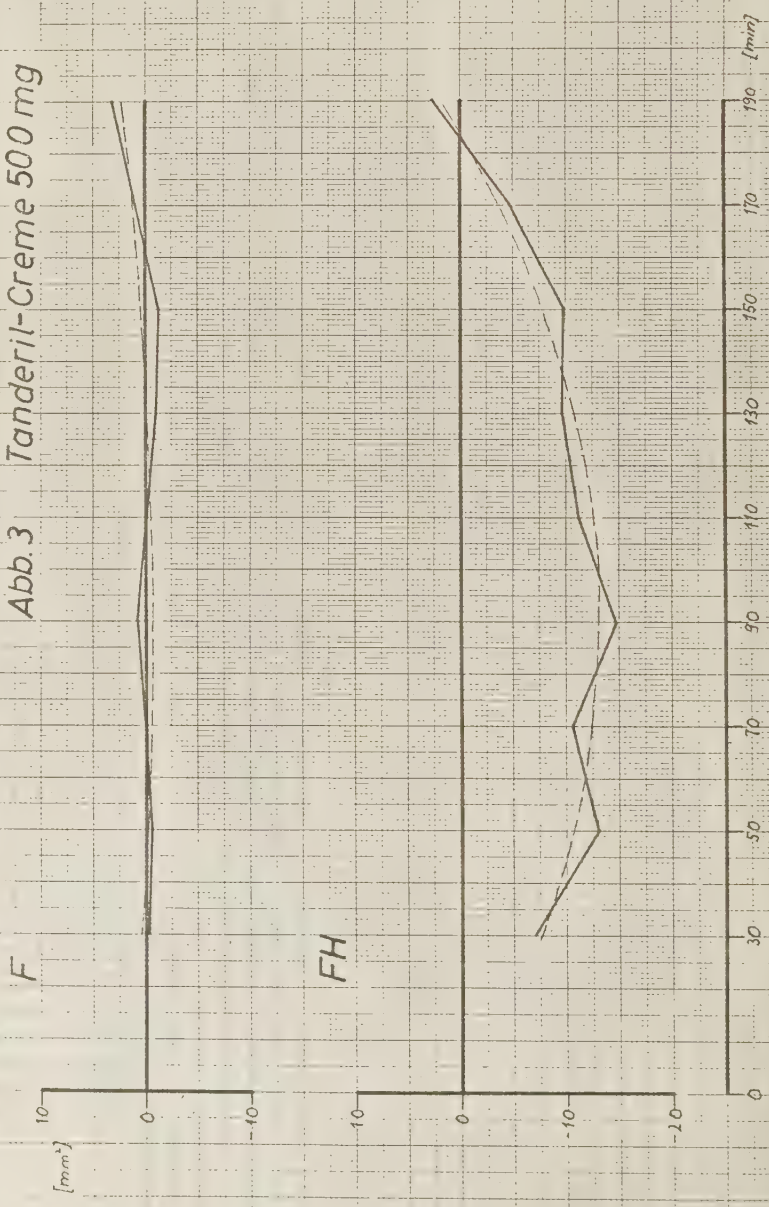


Abb. 4 Tanderil Creme 375 mg

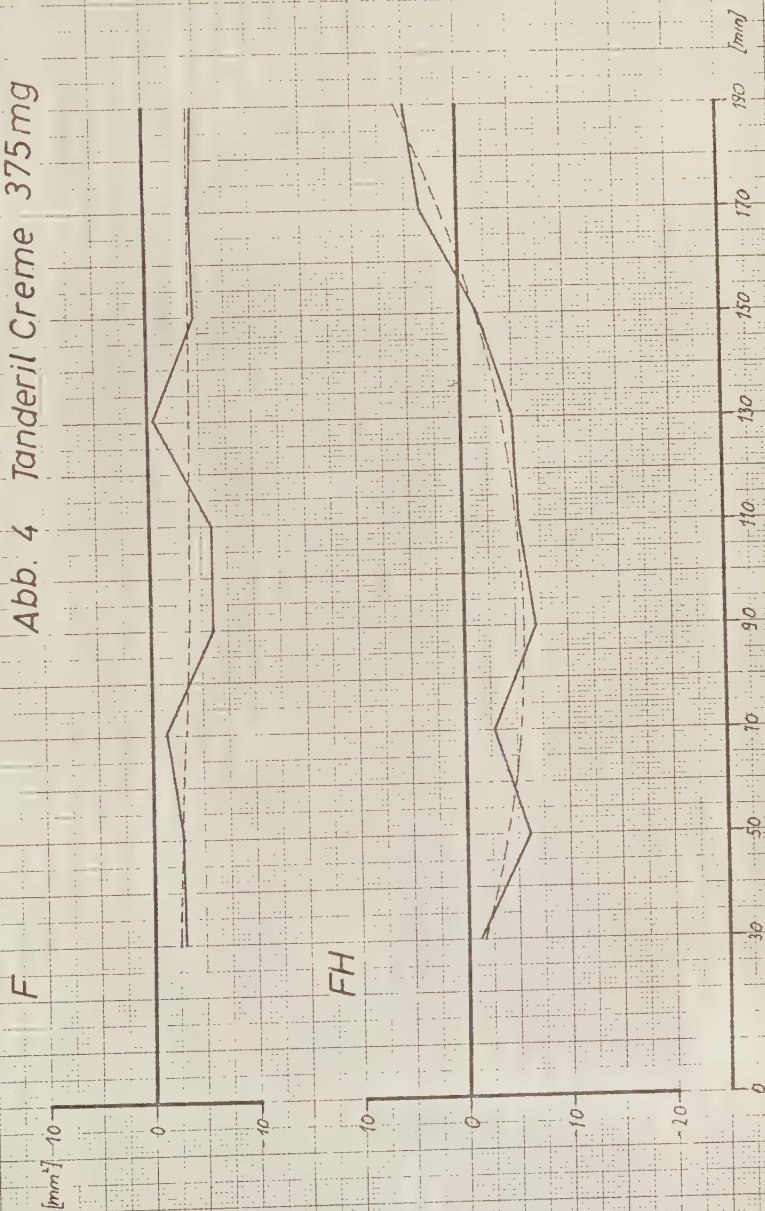


Abb. 5 Placebo-Creme 30 g

F

[mm]



FH

[mm]



[mm]

○ Dmgees Dosis (mg)  
○ Creme Dosis (mg)

Zeit-Wirkungs-Relation der Prüfsubstanzen  
in Abhängigkeit von der Dosierung

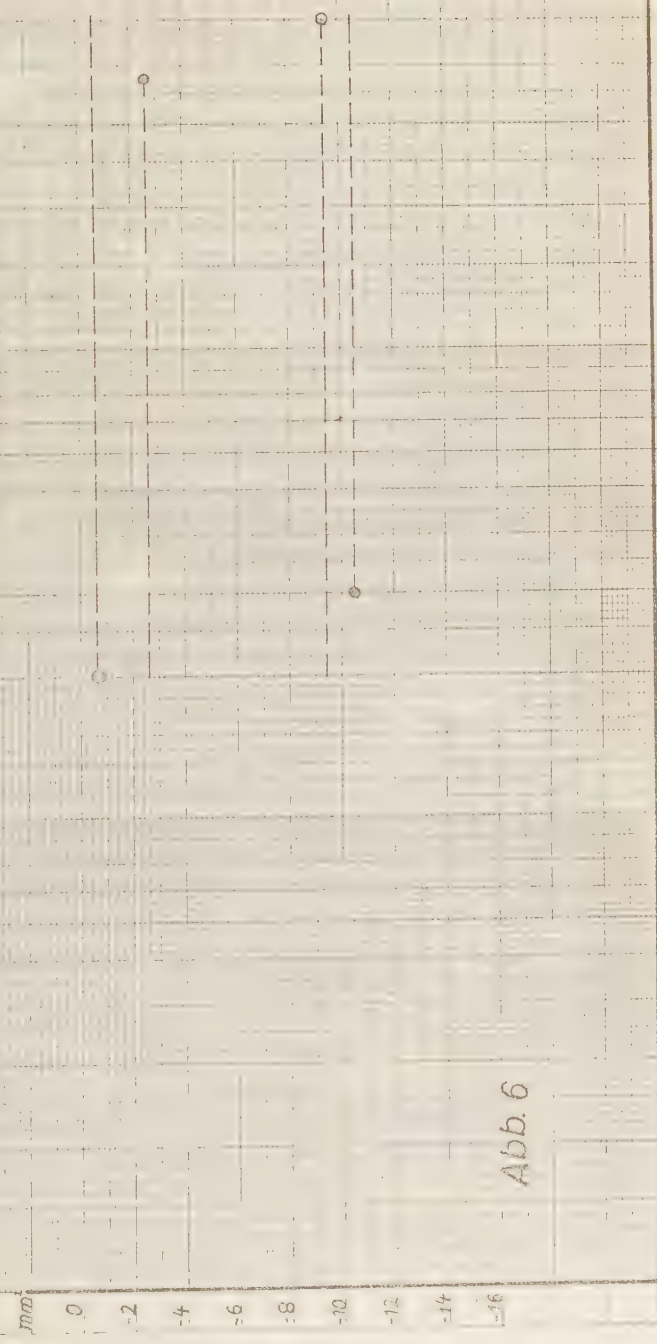


Abb. 6

### Besprechung der Ergebnisse und Diskussion

bei der Wahl der Dosierung für die orale Applikation von Oxyphenbutazon wurde, wie oben erwähnt, von dem Befund ausgegangen, daß beim Menschen die Dosis von 20 mg oral verabreichtem Phenylbutazon die untere Wirksamkeitsgrenze für einen hyaluronidasehemmenden Effekt markiert (15). Die Versuchsreihen 1 und 2 dieser Arbeit galten der Ermittlung dieser Wirksamkeitsgrenze beim Oxyphenbutazon.

Die Ergebnisse zeigen, daß 20 mg oral appliziertes Oxyphenbutazon noch eine schwache, aber statistisch gesicherte Hemmung der Hyaluronidaseaktivität bewirken, wobei das Hemmungsmaximum mit  $-5,8 \text{ mm}^2$  bei 50 Minuten nach der Applikation liegt. Die Wirkung dieser Dosis erstreckt sich allerdings nicht über die ganze Versuchsdauer und erlischt 130 Minuten nach Gabe der Dragées. Obwohl keine Versuche mit geringeren Dosen durchgeführt wurden, läßt sich in Anbetracht ihrer geringen Hemmwirkung die Dosis von 20 mg Oxyphenbutazon zur Festlegung der Wirksamkeitsgrenze heranziehen. Dieses Dosis gestattet einen Vergleich mit den kutan applizierten Dosen entsprechender Wirksamkeit.

Aus dem Kurvenverlauf der Versuchsreihe 2 (Abbildung 2) läßt sich erwartungsgemäß eine stärkere hyaluronidasehemmende Wirkung der Dosierung von 30 mg ablesen. Diese Wirkung ist während der ganzen Beobachtungsdauer feststellbar und geht sogar noch über diese hinaus. Das Hemmungsmaximum von  $-17 \text{ mm}^2$  liegt bei 70 Minuten p.a. der Dragées. Aus den beiden ersten Versuchsreihen ergibt sich, daß bei oraler Anwendung von Oxyphenbutazon sowohl das Ausmaß der Hemmung als auch der Zeitpunkt des Hemmungsmaximums von der Dosierung abhängen.

Die beiden folgenden Versuchsreihen galten der Prüfung der Hautresorption der Oxyphenbutazon-Crème, sowie der Feststellung der Wirksamkeitsgrenze dieser Substanz.

Die beiden Abbildungen 3 und 4 zeigen, daß kutan applizierte Dosen von 500 bzw. 375 mg Oxyphenbutazon deutlich die Hyaluronidaseaktivität hemmen. Die Kurvenverläufe lassen erkennen, daß in beiden Fällen der Zeitpunkt maximaler Hemmung bei 90 Minuten p.a. liegt und, im Gegensatz zum Ausmaß der Hyaluronidasehemmung, nicht von der Dosierung abhängt. Die Hemmwirkung der Versuchssubstanz erstreckt sich jeweils nicht ganz über den gesamten Beobachtungszeitraum. Das spätere Auftreten der Maximalhemmung gegenüber den ersten beiden Versuchsreihen dürfte einer langsameren perkutanen Resorption im Vergleich zur enteralen entsprechen.

Bei der kutanen Applikation von 375 mg Oxyphenbutazon (Versuchsreihe 4) liegt der maximale Hemmwert bei  $-6,8 \text{ mm}^2$ . Da nicht zu erwarten ist, daß wesentlich geringere Dosen noch einen statistisch zu sichernden hyaluronidasehemmenden Effekt erzielen, kann die Dosis von 375 mg als ungefähre Wirksamkeitsgrenze für die kutane Applikation von Oxyphenbutazon angenommen werden. Ein Vergleich mit der Versuchsreihe 1 zeigt weiterhin eine annähernde Übereinstimmung der beobachteten maximalen Hemmwerte für diese die Wirksamkeitsgrenze bezeichnenden Dosierungen bei den beiden Applikationsarten.

Demnach dürften hinsichtlich der hyaluronidasehemmenden Wirksamkeit 20 mg oral verabreichtes Oxyphenbutazon einer kutan angewandten Dosis von 375 mg (oder vielleicht etwas weniger) vergleichbar sein. Ein solcher Vergleich ermöglicht eine grobe Schätzung der Resorptionsquote der enteral bzw. kutan resorbierten Versuchssubstanz von etwa 1 : 17. Dies bedeutet, daß nur etwa 6 % des kutan applizierten Oxyphenbutazons resorbiert werden im Vergleich zur oralen Gabe.

Beim weiteren Vergleich der Abbildungen 2 und 3 läßt sich erkennen, daß die nach oraler Anwendung von 30 mg Tanderil erhaltenen Meßwerte eine solche Kurve ergeben, wie man sie nach Gabe kutaner Dosen von etwas mehr als 500 mg in etwa

erwarten würde. Auch aus der Abbildung 6 geht die Wirkungsentsprechung dieser Dosen hervor. Die geringen Unterschiede der gemessenen Werte in diesen Dosisbereichen gestatten jedoch keinen stichhaltigen Vergleich, wie auch schon eingangs erwähnt wurde. Es scheint lediglich das Resorptionsverhältnis bei höheren Dosierungen noch etwas ungünstiger für die kutane Anwendung zu werden.

Die Kontrollversuche (Versuchsreihe 5) mit 30 g der reinen Salbengrundlage (Placebo) schließen deren Einwirkung auf das Spreading aus und sichern die Wirkung der Versuchssubstanz. Gleichzeitig wird die Fehlerbreite der Methodik aufgezeigt.

Vergleicht man das Oxyphenbutazon mit dem Phenylbutazon hinsichtlich der hyaluronidaschehenden Wirkung, so muß man bei den Substanzen eine etwa gleich starke Wirkung zusprechen. Jedenfalls wurde für beide Pharmaka die orale Dosis von 20 mg als geringste Menge ermittelt, die noch eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität erzielt (vgl. auch 15). Liegt für die Resorptionsquote des Phenylbutazons zwar nur ein geschätzter Wert von höchstens 8 % vor, so macht die in dieser Arbeit für das Oxyphenbutazon ermittelte Resorptionsquote von 6 % wahrscheinlich, daß bei beiden Substanzen die quantitativen Verhältnisse auch für die Hautresorption sehr ähnlich sind, zumal in Anbetracht der nicht vorliegenden entsprechenden Daten die Möglichkeit besteht, daß beim Phenylbutazon sogar eine kleinere Resorptionsquote vorliegt als die angegebene.

Da durch die Versuchsanordnung bei der kutanen Anwendung der Versuchssubstanz die Auftrags- von den Leßstellen räumlich getrennt waren und eine lokale Beeinflussung durch intrakutane Ausbreitung nicht anzunehmen ist, darf die Hautresorption von Oxyphenbutazon als prinzipiell gesichert gelten. Diese Aussage ist jedoch nur für den Anteil der Versuchssubstanz gültig, der in den Blutkreislauf gelangt ist. Es ließ sich mit der Methode nicht prüfen, wieviel von der Crème außerdem

aufgenommen wird, unter den Auftragsstellen im Gewebe liegen bleibt und dort unter Umständen eine lokale therapeutische Wirkung entfaltet.

Zieht man die ermittelte Resorptionsquote für die Oxyphenbutazon-Crème in Betracht, so liegt auf der Hand, daß man von üblicherweise lokal angewandten Salbenmengen keine Allgemeinwirkung erwarten darf, ganz abgesehen davon, daß einer therapeutisch oral verabreichten Einzeldosis von 100 mg eine so große Salbenmenge entsprechen würde, die praktisch nicht anzuwenden ist.

#### Zusammenfassung

Aufgrund der hyaluronidasehemmenden Eigenschaft des Oxyphenbutazons wurde mit Hilfe eines Farbstoff-Hyaluronidase-Spreading-Tests die kutane Resorption einer Oxyphenbutazon-(Tanderil-)Crème beim Menschen nachgewiesen. Es wurden die Wirksamkeitsgrenzen der Versuchssubstanz bei oraler und kutaner Anwendung ermittelt und die Resorptionsverhältnisse in beiden Fällen verglichen. Es ergab sich, daß etwa 6 % der kutan applizierten Wirksubstanz im Vergleich zur enteralen Resorption die Blutbahn erreichen. Diese Feststellung ermöglicht keine Aussage darüber, ob und wieviel Oxyphenbutazon unter den Auftragsstellen in das Gewebe eindringt, ohne in den Blutkreislauf zu gelangen.

Literaturverzeichnis

- 1) MATHIES, H. und JANKOWSKI, A.: Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Nebennierenmarks für die Hyaluronidasehemmung. Klin. Wochenschr. 35, 892 (1957)
- 2) MATHIES, H.: Neuere Untersuchungen zur Wirkungsweise der Hyaluronidasehemmung durch Antirheumatica. Verh.Dtsch.Ges. f.Inn.Med., 65: Kongreß 1959
- 3) MATHIES, H.: Tierexperiment. Untersuchungen zur hyaluronidasehemmenden Wirkung der Antirheumatica. Zeitschr.f.Rheumaforsch. 18, 205 (1959)
- 4) MATHIES, H.: Über den Mechanismus der hyaluronidasehemmenden Wirkung der Glucocorticoide. Zeitschr.ges.exper.Medizin 131, 118 (1959)
- 5) MATHIES, H., BIECHELE, J., HARTMANN, H.: Untersuchungen zum Mechanismus der hyaluronidasehemmenden Wirkung des Phenylbutazons. Ärztl.Forsch. 14: I/160 (1960)
- 6) MATHIES, H., VOGEL, H.: Untersuchungen am Menschen zur hyaluronidasehemmenden Wirkung des Phenylbutazons und deren Blockierung durch Adrenolytica, Antihistaminika und heparinaktivierende Substanzen. Zeitschr.ges.exp.Med. 133, 32 (1960)
- 7) MATHIES, H., GABLER W.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur perkutanen Wirksamkeit eines Nebennierenextraktes, eines Heparinkörpers und der Salizylsäure in Salbenform. Med.Klin. 580, 18 (1963)
- 8) MATHIES, H., LUTZ, D.: Zur hyaluronidasehemmenden Wirksamkeit von Salizylsäure und Huminsäuren bei Applikation durch Bäder. Arzneim.Forsch. 10, 689 (1960)

- 9) MATHIES, H., BATHISWEILSER, T., KREISELMAYER, G., WILL, E.:  
Tierexper. Untersuchungen zur hyaluronidasehemmenden Wirkung des Nikotinsäureamido-Phenyldimethylpyrazolons. *Arzneim.Forschg.* 10, 484 (1960)
- 10) MATHIES, H.: Untersuchungen zur hemmenden Wirkung des Oxyphenbutazos auf das Farbstoff-Hyaluronidase-Spreading. *Med. Exp.* 6, 88 (1962)
- 11) MATHIES, H. und SCHOLZE, H.: Untersuchungen zur Beeinflussung des Hyaluronidase-Spreadings durch Derivate des Phenylbutazons. *Arzneim.Forschg.* 12, 79 (1962)
- 12) SCHOLZE, H.: Untersuchungen zur hyaluronidasehemmenden Wirkung von Metaboliten des Phenylbutazons. *Diss. München* 1960
- 13) MATHIES, H.: Zur Resorption von Phenylbutazon-Salbe durch die Haut von Ratten und Menschen. *Arzneim.Forschg.* 13, 805 (1963)
- 14) BRUSIS, E.: Nachweis der Hautresorption von Butazolidinsalben beim Menschen. *Diss. München* 1964
- 15) MATHIES, H.: Experim. Untersuchungen am Menschen zur synergistischen Wirkung von Prednison und Phenylbutazon. *Arzneim.Forschg.* 15, 738 (1965)
- 16) ARNOLD, I.: Zusammenfassende Betrachtung der experim. Grundlagen zum Problem der Wirkungsweise hyaluronidasehemmender Substanzen. *Diss. München* 1965
- 17) MATHIES, H.: Rheumatismus als Permeabilitätsproblem. *Med. Klin.* 52, 1676 (1957)

- 18) BURNS, ROSE, GOODWIN, REICHENTHAL, HORNING und BRODIE:  
The metabolic fate of phenylbutazone in man. J. Pharm.  
Exp. Therap. 113, 481 (1955)
- 19) PFISTER, R. und HÄFLIGER, R.: Über die Derivate des Phenylbutazons. Helv.chim.Acta 40, 395 (1957)
- 20) HERRMANN, B.: Über den Stoffwechsel des Butazolidins.  
Med.exp. 1,170 (1959)
- 21) Mitteilungen der wissenschaftl. Laboratorien, Geigy AG,  
Basel
- 22) WILHELM, G.: Die pharmakologischen Eigenschaften der  
Metaboliten von 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazo-  
lidin. Arzneim. Forsch. 10, 129 (1960)
- 23) DOMENJOZ, R.: The pharmacology of phenylbutazone analogues.  
Ann. N.Y. Acad.Sci. 86, 263 (1960)
- 24) v.RECHENBERG, H. und HERRMANN, B.: Untersuchungen über  
die Resorption des Antiphlogisticums G 27202 (Tanderil).  
Schweiz.Med.Wschr. 91 Nr. 13, 403 (1961)
- 25) ZICHA, L. und BREGULLA, B.: Vergleichende tierexperim.Un-  
tersuchungen über die antagonistischen Effekte von Phenyl-  
butazon und oxyphenbutazon gegen Histamin, Serotonin und  
Acetylcholin. Arzneim.Forsch. 12, 474 (1962)
- 26) ZICHA, L., SCHEIFFARTH, F., SCHMID, E., TAUBER, O., FINGER, H.:  
Klinische und experim. Untersuchungen über Phenylbutazon  
und Oxyphenbutazon. Arzneim.Forsch. 15, 921 (1965)
- 27) SCHNEIDER, P.: Untersuchungen zur perkutanen Resorption  
von Oxyphenbutazon beim Menschen. Diss. München 1966

- 28) FISHER, R.A. and YATES, F.: Statistical Tables for Biological, Agricultural and Medical Research. Verlag Oliver and Boyd, Edinburgh 1957.
- 29) TURKEY, W.: zitiert nach Scheffé, H.: The Analysis of Variance. John Wiley and Sons, Inc., New York 1959

Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Mathies danke ich für die Überlassung des Themas und die Beratung bei der Durchführung der Arbeit, Herrn Prof. Dr. W. Seitz für die Möglichkeit, in seiner Klinik die Untersuchungen durchgeführt haben zu können. Die statistische Auswertung übernahm in dankenswerter Weise Herr Dipl.-Math. L. Liebrich. Die Versuchssubstanzen stellte die Firma J.R. Geigy A.G. in Basel zur Verfügung.

### Lebenslauf

Am 2. April 1938 wurde ich als drittes Kind des Pfarrers Lic. Ernst Uhl und seiner Frau Ruth, geb. Pfeiffer, in Budapest geboren. Von 1944 bis 1949 besuchte ich die Volksschule in Weimar/Thüringen und im folgenden Jahr die Oberschule in Hamburg-Lokstedt. Ab Herbst 1950 war ich Schüler der Gerhard-Rohlf's-Schule in Bremen-Vegesack und wechselte drei Jahre später zum Alten Gymnasium in Bremen, wo ich 1957 die Reifeprüfung machte. Im Sommersemester des gleichen Jahres begann ich an der Staatlichen Hochschule für Musik in Hamburg das Violinstudium, das ich ab Herbst 1960 an dem entsprechenden Institut in Köln fortsetzte. Vom Sommersemester 1961 an studierte ich an der Universität Köln Medizin und legte dort ein Jahr später die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Herbst 1963 die Ärztliche Vorprüfung ab. Das klinische Studium führte ich an der Universität München fort, wo ich im Dezember 1966 das medizinische Staatsexamen ablegte. Die Dissertationsarbeit begann ich im Frühjahr 1965 an der Medizinischen Poliklinik der Universität München.





